

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/066031 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/72**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01180

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. Februar 2003 (06.02.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 05 087.2 7. Februar 2002 (07.02.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **PHARMATECH GMBH** [DE/DE]; Schlotfeldtsberg  
14 a, 24220 Flintbek (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MÜLLER, Bernd,**  
**W.** [DE/DE]; Schlotfeldtsberg 14a, D-24220 Flintbek  
(DE). **STECKEL, Hartwig** [DE/DE]; Heikendorfer Weg  
70, D-24232 Schönkirchen (DE). **WEHLE, Sebastian**  
[DE/DE]; Dithmarscherstr. 8, D-24113 Kiel (DE).

(74) Anwälte: **VAN HEESCH, Helmut** usw.; Uexküll & Stol-  
berg, Beselerstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CYCLODEXTRINES FOR USE AS SUSPENSION STABILIZERS IN PRESSURE-LIQUEFIED PROPELLANTS

(54) Bezeichnung: CYCLODEXTRINE ALS SUSPENSIONSSTABILISATOREN IN DRUCKVERFLÜSSIGTEN TREIBMIT-  
TELN

(57) Abstract: The invention relates to a metered-dose inhaler formulation that contains a) at least one pharmaceutical substance,  
b) at least one propellant, c) at least one native or modified cyclodextrine, d) at least one hydrophilic additive and optionally e)  
ethanol. The invention also relates to methods for producing said metered-dose inhaler formulation and to the use of a combination  
of cyclodextrine and a hydrophilic additive as a suspension stabilizer in a metered-dose inhaler formulation.

(57) Zusammenfassung: Dosieraerosolzusammensetzung, die a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, b) mindestens ein  
Treibmittel, c) mindestens ein natives oder modifiziertes Cyclodextrin, d) mindestens ein hydrophiles Additiv und optional e) Ethanol  
enthält; Verfahren zur Herstellung einer Dosieraerosolzusammensetzung sowie Verwendung einer Kombination von Cyclodextrin  
und hydrophilem Additiv als Suspensionsstabilisator in einem Dosieraerosol.



WO 03/066031 A1

Cyclodextrine als Suspensionsstabilisatoren in druckverflüssigten  
Treibmitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Dosieraerosol, das mindestens ein natives oder modifiziertes Cyclodextrin enthält, ein Verfahren zur Herstellung des Dosieraerosols sowie die Verwendung von Cyclodextrinen in einem Dosieraerosol.

Dosieraerosole sind Aerosole, die durch ein druckverflüssigtes Gas und ein Dosierventil die inhalative Anwendung von Wirkstoffen beim Menschen oder Tier ermöglichen. Dosieraerosole vereinen die Vorteile einer hohen Dosiergenauigkeit, einer Unabhängigkeit des Patienten durch die Portabilität sowie einer hohen Anzahl von verfügbaren Dosen. Gegenüber der oralen Gabe von Wirkstoffen besitzen Dosieraerosole zusätzlich ein geringeres Nebenwirkungspotential.

Gegenwärtig gibt es zwei Methoden, um die Schwierigkeiten, die bei der Formulierung eines stabilen Aerosols auftreten, zu umgehen. Die erste Herstellungsmethode besteht darin, die Wirkstoffe in dem Treibmittel unter Zuhilfenahme von einem Co-Solvens

- 2 -

unter Bildung einer echten Lösung zu lösen. Diese Methode wurde z.B. von Steckel und Müller beschrieben (H. Steckel und B.W. Müller, Metered-dose inhaler formulations with beclomethasone dipropionate using the ozone friendly propellant R 134a, Eur. J. Pharm. Biopharm. (1997) 77-83). Durch die Zugabe von Ethanol als Co-Solvens kann der Wirkstoff, in diesem Fall das Beclometasondipropionat, in Lösung gehalten werden. Da sich die meisten Wirkstoffe jedoch auch durch den Einsatz hoher Ethanolkonzentrationen nicht in den modernen Treibmitteln wie 2H-Heptafluorpropane (HFA 227) und 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) lösen, ist diese Methode nicht universell einsetzbar.

Die zweite Methode der Herstellung eines Dosieraerosols besteht in der Suspendierung des Wirkstoffes in dem Treibmittel durch die Zugabe von Hilfsstoffen. Für eine hohe Wirksamkeit des Aerosols in den Atemwegen ist die Partikelgröße der Wirkstoffkomponente von entscheidender Bedeutung. Partikel, die kleiner als 5  $\mu\text{m}$  sind, gelten als lungengängig. Partikel, die kleiner als 3  $\mu\text{m}$  sind, erreichen die tiefen Abschnitte der Lunge und gelangen so schnell in den Körperkreislauf oder wirken vor Ort. Die Herstellung eines Suspensionsdosieraerosols beinhaltet folglich die Herstellung und Aufrechterhaltung einer geeigneten Partikelgrößenverteilung. Die Zugabe von Hilfsstoffen kann die im Treibmittel suspendierten Partikel z.B. hinsichtlich einer Verklumpung der Partikel, einer Wandbeladung des Transportcontainers oder einer Sedimentation oder Aufrahmung stabilisieren.

Nachteile einer derartigen Herstellungsmethode sind die aufwendige Einstellung der Partikelgrößenverteilung der Wirkstoffkomponente auf eine inhalierbare Größe sowie die Vermeidung einer Änderung der Größenverteilung über einen geeigneten Lagerungszeitraum. Um den zerkleinerten Wirkstoff ausreichend im verflüssigten Treibmittel zu stabilisieren, wird ein Tensid zugesetzt, das sich im Treibmittel löst. Bisher werden die Tenside Ölsäure, Lecithin und Sorbitantriöleat verwendet. Diese drei für die inhalative Anwendung zugelassenen Tenside sind jedoch in den modernen Treibmitteln (2H-Heptafluorpropane (HFA 227) und

- 3 -

1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a)) nicht in ausreichender Menge löslich, so daß keine Suspensionsstabilisierung stattfindet. Daher muß man versuchen, die Tenside durch den Einsatz eines Co-Solvens wie Ethanol in Lösung zu halten, um einen suspensionsstabilisierenden Effekt zu erreichen, wie es z.B. in der EP-B1-0 372 777 offenbart ist. In einigen wenigen Fällen mag auch eine stabile Suspension ohne weitere Zugabe von Tensiden oder anderen Hilfsstoffen resultieren, wie von Steckel und Müller (H. Steckel und B.W. Müller, Metered-dose inhaler formulation of fluticasone-17-propionate micronized with super-critical carbon dioxide using the alternative propellant HFA-227, Int. J. Pharm. 173 (1998) 25-33) und in der US-B-5 891 420 offenbart wird. Eine andere Möglichkeit besteht darin, nach neuen Tensiden zu suchen, die eine bessere Löslichkeit in den Treibmitteln besitzen (DE-A-42 08 545 und US-B-6 054 488). In den beiden letztgenannten Schriften wird beispielsweise der Einsatz von ethoxylierten und nicht-ethoxylierten Partialglyceriden als Suspensionsstabilisator offenbart.

Die genannten Methoden sind jedoch nur auf bestimmte Wirkstoffe und nicht universell anwendbar. Hinzu kommt, da die Umstellung der Treibmittel von ozonschädlichen FCKWs auf die ozonfreundlichen FKWs wie 2H-Heptafluorpropan (HFA 227) und 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) durch die unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der neuen Treibmittel zu Problemen bei der Herstellung von Dosieraerosolen führt.

Damit lag der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, in der beliebige pharmazeutische Wirkstoffe mit den modernen Treibmitteln, insbesondere HFA 227 und HFA 134a, zu stabilen Suspensionsdosieraerosolen formuliert sind.

Aus der EP-A-0 349 091 ist bekannt, daß unter Verwendung von Dimethyl- $\beta$ -Cyclodextrin pharmazeutische Zusammensetzungen, die 17- $\beta$ -Östradiol und/oder Progesteron enthalten, zur nasalen Verabreichung geeignet sind. Die Veröffentlichungsschrift beschäf-

- 4 -

tigt sich jedoch unter anderem nicht mit den Problemen, die mit HFA-Treibmitteln auftreten, sondern mit wäßrigen Lösungen.

Die WO 90/15792 offenbart Einschlußkomplexe von Cyclodextrinen mit bestimmten Wirkstoffen in wäßriger Lösung zur Behandlung von Herzerkrankungen, jedoch nicht Dosieraerosole.

Die DE-A-31 18 218 offenbart, daß durch Methylierung von  $\beta$ -Cyclodextrinen die Wasserlöslichkeit von Einschlußkomplexen der Cyclodextrine mit biologisch aktiven organischen Substanzen verbessert wird.

In Vorversuchen für die vorliegende Erfindung wurde festgestellt:

1. Eine Kombination von Cyclodextrin mit Ethanol liefert mit Treibmittel und Wirkstoff keine stabile Suspension. Es entsteht nach der Zugabe von Treibmittel zu der Mischung von Ethanol, Cyclodextrin und Wirkstoff eine milchige Suspension, die innerhalb eines Tages die typischen Nachteile einer klassischen Suspension zeigt. Die Partikel ballen sich zusammen und schwimmen auf dem Treibmittel auf. Dieses Verklumpen läßt sich auch durch intensives Schütteln nicht wieder rückgängig machen. Eine Anwendung des Dosieraerosols wird zusätzlich durch ein potentiell Versagen des Dosier-ventils unmöglich gemacht.
2. Eine Kombination von Polyethylenglykol mit Ethanol liefert mit Treibmittel und Wirkstoff keine stabile Suspension. Aus der Mischung von Polyethylenglykol mit Ethanol und Wirkstoff entsteht bei Zugabe von Treibmittel zuerst visuell eine Lösung. Nach Lagerung über eine Woche zeigt die Zubereitung ein deutliches Kristallwachstum des vormals gelösten Arzneistoffes. Derartige Formulierungen verlieren ihre therapeutische Wirksamkeit durch Entzug des Arzneistoffes und sind somit für ein exaktes Dosieren unbrauchbar.

- 5 -

Demgegenüber wurde überraschenderweise gefunden, daß eine erfindungsgemäße Zusammensetzung, die

- a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff,
- b) mindestens ein Treibmittel,
- 5 c) mindestens ein natives oder ein modifiziertes Cyclodextrin und
- d) mindestens ein hydrophiles Additiv wie z.B. Polyethylen-glykol, Polyvinylpyrrolidon, Macrogolfettsäureester, Macrogolfettalkoholether oder Macrogolglycerolfettsäure-  
10 ester

umfaßt, eine Suspension bildet, die über einen längeren Lagerungszeitraum (länger als 6 Monate) optisch keine Anzeichen einer Alterung zeigt.

- 15 Die erfindungsgemäße Suspension zeigt keine Anzeichen einer Trennung in ihre Komponenten, es kommt nicht zum Aufschwimmen des Wirkstoffes auf dem Treibmittel (Flotation) oder zum Zusammenballen zu einem Kuchen auf dem Boden des Gefäßes, welches die Zubereitung enthält. Erfindungsgemäße Dosieraerosolzusam-  
20 mensetzungen zeigen eine hohe inhalierbare Fraktion, bei einer hohen Dosiergenauigkeit der Formulierung und voller Funktionsfähigkeit des Dosierventils. Dabei kommt es bei Zusammengabe der genannten Komponenten zu einer spontanen Bildung einer stabilen Suspension.

25

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung erhält ferner e) Ethanol. Weitere bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

30

- Beispiele für bevorzugt eingesetzte pharmazeutische Wirkstoffe sind Antiasthmatika wie Budesonid, Beclometason, Dexamethason, Flunisolid, Fluticason, Hydrocortison, Triamcinolon, Adrenalin, Bitolterol, Clenbuterol, Ephedrin, Fenoterol, Formoterol, Iso-  
35 proterenol, Noradrenalin, Pirbuterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Ipratropium, Oxitropium, Tiotropium, Nedocromil, Cromoglicinsäure, Salze oder Ester der vorstehend

- 6 -

genannten Verbindungen oder Kombinationen der genannten Wirkstoffe; systemisch wirksame Substanzen wie Atropin, Buprenorphin, Fentanyl, Morphin, Glibenclamid, Prednison, Prednisolon, Scopolamin, Sildenafil, Apomorphin oder deren Salze und Derivate; 5 Antiinfektiva wie z.B. Tobramycin, Gentamycin, Ciclosporin; systemisch wirksame Proteine, Peptide, Plasmide oder DNA-Fragmente wie z.B. Insulin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Calcitonin, Desmopressin, humanes Wachstumshormon und andere hormonell wirksame Substanzen sowie systemische Vaccine oder Immunglobuline.

10

Beispiele für bevorzugt eingesetzte Treibmittel sind 2H-Heptafluorpropan (HFA 227), 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und Mischungen derselben.

15 Das erfindungsgemäß eingesetzte Cyclodextrin kann ein natives oder modifiziertes  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin sein. Beispiele für modifizierte Cyclodextrine sind Hydroxymethyl- $\alpha$ -Cyclodextrin, Hydroxyethyl- $\alpha$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\alpha$ -Cyclodextrin,  $\alpha$ -Cyclodextrinbutylsulfonat,  $\alpha$ -Cyclodextrinbutylfluorid und Sulfo- 20 butyl- $\alpha$ -Cyclodextrin; Hydroxymethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Hydroxyethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin,  $\beta$ -Cyclodextrinbutylsulfonat,  $\beta$ -Cyclodextrinbutylfluorid und Sulfobutyl- $\beta$ -Cyclodextrin sowie Hydroxymethyl- $\gamma$ -Cyclodextrin, Hydroxyethyl- $\gamma$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\gamma$ -Cyclodextrin,  $\gamma$ -Cyclodextrinbutylsulfo- 25 nat,  $\gamma$ -Cyclodextrinbutylfluorid und Sulfobutyl- $\gamma$ -Cyclodextrin.

In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt der Gesamtgehalt der Komponenten c) und d) sowie gegebenenfalls e) 0,01 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 15 Gew.-%, be- 30 zogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung.

Bevorzugt liegt das Gewichtsverhältnis Komponente a) Wirkstoff(e) zu Komponente c) Cyclodextrin(e) im Bereich von 10 zu 1 bis 1 zu 100, bevorzugt 5 zu 1 bis 1 zu 50, insbesondere 2 zu 1 bis 1 zu 35 20. In bevorzugten erfindungsgemäßen Zusammensetzungen macht die Treibmittelkomponente b) 50 bis 99 Gew.-% aus, bevorzugt 75 bis

- 7 -

98 Gew.-%, insbesondere 80 bis 97 Gew.-%, zum Beispiel 90 bis 95 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung.

5 Ferner kann eine erfindungsgemäße Zusammensetzung f) einen oder mehrere konventionell eingesetzte Hilfsstoffe enthalten. Derartige Hilfsstoffe, wie z.B. lipophile Tenside, Glycerol oder Propylenglykol sind hinlänglich bekannt.

10 Darüber hinaus betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Dosieraerosolzusammensetzung, bei dem ein Gemisch, das a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, c) mindestens ein natives oder modifiziertes Cyclodextrin, d) mindestens ein hydrophiles Additiv und gegebenenfalls e) Ethanol umfaßt, vorgelegt wird und das Gemisch durch Zugabe mindestens eines Treibmittels in  
15 eine Suspension überführt wird.

Beispielsweise wird der pharmazeutische Wirkstoff zunächst durch Mischen mit Ethanol, Cyclodextrin und Polyethylenglykol bei Raumtemperatur in eine reale Lösung überführt. Gibt man zu dieser Lösung  
20 das vorher druckverflüssigte Treibmittel (z.B. HFA 227 oder 134a) oder eine Mischung der beiden Treibmittel, so bildet sich ohne den Einfluß äußerer Energie (Rühren, Dispergieren, Homogenisieren) spontan eine erfindungsgemäß milchige Suspension.

25 Auch das Dispergieren der Hilfsstoffe in einer Lösung des pharmazeutischen Wirkstoffes in Ethanol zu einer feinen Dispersion führt nach Zugabe eines druckverflüssigten Treibmittels spontan zu einer feinteiligen Suspension, die durch die vorhandenen Hilfsstoffe stabilisiert wird.

30

Die Vorteile der Erfindung werden durch die folgenden Beispiele verdeutlicht:

#### Beispiel 1

35

36 mg Salbutamol werden mit 300 mg Polyethylenglykol 200, 600 mg Ethanol und 500 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtempera-



- 8 -

tur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50 µl pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 200 µg Salbutamol abgegeben.

**Beispiel 2**

36 mg Salbutamol werden mit 250 mg Polyethylenglykol 300, 400 mg Ethanol und 500 mg Hydroxymethyl-β-Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50 µl pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 200 µg Salbutamol abgegeben.

**Beispiel 3**

36 mg Budesonid werden mit 200 mg Polyethylenglykol 300, 400 mg Ethanol und 160 mg Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50 µl pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 200 µg Budesonid abgegeben.

**Beispiel 4**

1,8 mg Formoterolfumaratdihydrat werden mit 200 mg Polyethylenglykol 600, 400 mg Ethanol und 100 mg Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50 µl pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 10 µg Formoterolfumaratdihydrat abgegeben.

- 9 -

**Beispiel 5**

36 mg Budesonid und 1,8 mg Formoterolfumaratdihydrat werden mit  
200 mg Polyethylenglykol 300, 400 mg Ethanol und 200 mg Hydroxy-  
5 propyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung  
wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem  
Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen.  
Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufge-  
füllt. Pro Hub werden somit ca. 200  $\mu$ g Budesonid und 10  $\mu$ g Formo-  
10 terolfumaratdihydrat abgegeben.

**Beispiel 6**

45 mg Fluticason-17-propionat werden mit 300 mg Polyethylenglykol  
15 300, 600 mg Ethanol und 300 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei  
Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente  
Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l  
pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treib-  
mittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca.  
20 250  $\mu$ g Fluticason-17-propionat abgegeben.

**Beispiel 7**

1,8 mg Formoterolfumaratdihydrat werden mit 200 mg Polyethylen-  
25 glykol 600, 500 mg Ethanol und 20 mg Hydroxyethyl- $\beta$ -Cyclodextrin  
bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresi-  
stente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches  
50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit  
Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit  
30 ca. 10  $\mu$ g Formoterolfumaratdihydrat abgegeben.

**Beispiel 8**

9 mg Salmeterolxinafoat werden mit 300 mg Polyethylenglykol 300,  
35 600 mg Ethanol und 40 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raum-  
temperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente  
Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l

- 10 -

pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 50 µg Salmeterolxinafoat abgegeben.

#### 5 Beispiel 9

36 mg Budesonid werden mit 300 mg Polyethylenglykol 200, 600 mg Ethanol und 200 mg Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche  
10 abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50 µl pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit einer Mischung aus Treibmittel HFA 227 und HFA 134a im Verhältnis 80 zu 20 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 200 µg Budesonid  
abgegeben.

15

#### Beispiel 10

10 mg Schweineinsulin werden mit 300 mg Polyethylenglykol 200, 600 mg Ethanol und 100 mg Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin bei Raum-  
20 temperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50 µl pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 55 µg Schweineinsulin abgegeben.

- 11 -

Patentansprüche

1. Dosieraerosolzusammensetzung, die
  - a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff,
  - b) mindestens ein Treibmittel
  - c) mindestens ein natives oder ein modifiziertes Cyclodextrin und
  - d) mindestens ein hydrophiles Additivumfaßt.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie darüber hinaus e) Ethanol enthält.
3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff
  - (i) ein Antiasthmatikum, insbesondere Budesonid, Beclometason, Dexamethason, Flunisolid, Fluticason, Hydrocortison, Triamcinolon, Adrenalin, Bitolterol, Clenbuterol, Ephedrin, Fenoterol, Formoterol, Isoproterenol, Noradrenalin, Pirbuterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Ipratropium, Oxitropium, Tiotropium, Nedocromil, Cromoglicinsäure oder Salze oder Ester der vorstehend genannten Verbindungen oder Kombinationen davon,
  - (ii) eine systemisch wirksame Substanz, insbesondere Atropin, Buprenorphin, Fentanyl, Morphin, Glibenclamid, Prednison, Prednisolon, Scopolamin, Sildenafilafil, Apomorphin oder deren Salze und Derivate sowie verwandte Substanzen,

- 12 -

- (iii) ein Antiinfektivum, insbesondere Tobramycin, Gentamycin, Ciclosporin,
  - (iv) ein systemisch wirksames Protein, Peptid, Plasmid oder DNA-Fragment, insbesondere Insulin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Calcitonin, Dornase- $\alpha$ , Desmopressin, humanes Wachstumshormon und andere hormonell wirksame Substanzen,
  - (v) ein Prostaglandinderivat, insbesondere Alprostadil, Prostaglandin E2 und andere Gewebshormone.
  - (vi) ein systemisch wirksames Vakzine oder Immunglobulin oder
  - (vii) eine hormonell wirksame Substanz ist.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibmittel 2H-Heptafluorpropan (HFA 227) oder 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) oder eine Mischung aus beiden ist.
5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin ein  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin ist.
6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das modifizierte  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin ein Hydroxymethyl-Cyclodextrin, Hydroxyethyl-Cyclodextrin, Hydroxypropyl-Cyclodextrin, Cyclodextrinbutylsulfonat, Cyclodextrinbutylfluorid und Sulfobutyl-Cyclodextrin ist.
7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Gesamtgehalt der Komponenten c) und d) sowie gegebenenfalls e) 0,01 bis 30 Gew.-% be-

- 13 -

trägt, bevorzugt 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung.

8. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis Komponente a) Wirkstoff(e) zu Komponente c) Cyclodextrin(e) im Bereich von 10 zu 1 bis 1 zu 100, bevorzugt 5 zu 1 bis 1 zu 50, insbesondere 2 zu 1 bis 1 zu 20 liegt.
9. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Treibmittelkomponente b) 50 bis 99 Gew.-% ausmacht, bevorzugt 75 bis 98 Gew.-%, insbesondere 80 bis 97 Gew.-%, zum Beispiel 90 bis 95 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung.
10. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv aus der Gruppe der Polyethylenglykole mit einem mittleren Molekulargewicht von 100 bis 30000, vorzugsweise mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 bis 6000, und bevorzugt mit einem Molekulargewicht von 200 bis 1000, ausgewählt ist.
11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv eine Mischung aus Polyethylenglykolen mit niedrigem und hohem Molekulargewicht darstellt.
12. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv aus der Gruppe der Polyethylenglykol-Fettsäureether (Brij-Substanzen), der Gruppe der Polyethylenglykol-Fettsäureester (Myrj-Substanzen), der Gruppe der Polyethylenglykol-Glycerol-Fettsäureester (z.B. Tagat S, Tagat O, Solutol HS 15, Cremophor EL, Cremphor S9), der Gruppe der Polysorbate oder der Gruppe der Polyoxyethylen-polypropylen-Block-Co-Polymeren, z.B. Poloxamer 188, Synperonic P/E L 61, Pluronic F 68, ausgewählt ist.

- 14 -

13. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv einen Polyethylenglykolanteil von 2 oder mehr Ethylenoxideinheiten besitzt.
14. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv ein hydrophiles Polymer, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Co-Polymer ist.
15. Verfahren zur Herstellung einer Dosieraerosolzusammensetzung, bei dem ein Gemisch das a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, c) mindestens ein natives oder ein modifiziertes Cyclodextrin, d) mindestens ein hydrophiles Additiv und gegebenenfalls e) Ethanol umfaßt, vorgelegt wird und durch Zugabe von b) mindestens eines Treibmittels das Gemisch in eine stabile, nicht-sedimentierende Suspension überführt wird.
16. Verwendung einer Kombination von Cyclodextrin mit einem hydrophilen Additiv als Suspensionsstabilisator in einem treibmittelhaltigen Dosieraerosol, das mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01180

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 34213 A (CHEN GONG XIANG ;MAO HSIANG KUEN (JP); TRINH TOAN (US); PROCTER &) 17 May 2001 (2001-05-17) page 42, line 14 -page 43, line 10 page 47, line 1 - line 3 page 48 -page 50; examples 1-12 ---	1,2, 5-13,15, 16
A	WO 99 65460 A (BAKER NORTON PHARMA) 23 December 1999 (1999-12-23)	1-16
Y	page 3, line 1 - line 8 page 7, line 15 - line 22 page 12; table 1 --- -/--	1,4,6



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2003

Date of mailing of the international search report

08/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGGELKRAUT, S



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01180

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WILLIAMS IIIA R O ET AL: "INFLUENCE OF FORMULATION TECHNIQUE FOR HYDROXYPROPYL-BETA- CYCLODEXTRIN ON THE STABILITY OF ASPIRIN IN HFA 134A" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 47, no. 2, March 1999 (1999-03), pages 145-152, XP000803170 ISSN: 0939-6411 page 146, column 1, paragraph 3 ---	1, 4, 6
A	WO 00 47203 A (WILLIAMS ROBERT O III ;MCCOY RANDALL (US); MQS INC (US); LIBBEY MI) 17 August 2000 (2000-08-17) page 7, line 7 - line 14 page 12; example 1 page 14, line 4 - line 8 -----	1-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**SEE SUPPLEMENTAL SHEET**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Continuation of I.2

The current Claims 1-9, 15 and 16 relate to a disproportionately large number of possible compounds. In fact they encompass so many alternatives that they appear unclear (and/or too broadly worded) to the extent that it is impossible to conduct a meaningful search .

The current Claim 15 relates to a product defined by a desirable characteristic or property, namely that of attaining a stable, non-settling suspension, using an active ingredient, of (modified) cyclodextrin, a hydrophilic additive and a propellant.

The claims therefore encompass all products, etc., that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the products disclosed in Claims 4-6 and 10-14 as well as the concept of suspension stabilization.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01180

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0134213	A	17-05-2001	WO 0134213 A1	17-05-2001
			AU 1911400 A	06-06-2001
WO 9965460	A	23-12-1999	US 2002018753 A1	14-02-2002
			AU 4825999 A	05-01-2000
			BR 9912170 A	23-10-2001
			CA 2335303 A1	23-12-1999
			CN 1310611 T	29-08-2001
			EP 1085856 A2	28-03-2001
			HU 0102468 A2	28-03-2002
			JP 2002518100 T	25-06-2002
			NO 20006466 A	16-02-2001
			PL 345399 A1	17-12-2001
			SK 19442000 A3	11-09-2001
			WO 9965460 A2	23-12-1999
WO 0047203	A	17-08-2000	AU 2879100 A	29-08-2000
			WO 0047203 A1	17-08-2000
			US 2002055496 A1	09-05-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01180

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/72

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 34213 A (CHEN GONG XIANG ;MAO HSIANG KUEN (JP); TRINH TOAN (US); PROCTER &) 17. Mai 2001 (2001-05-17) Seite 42, Zeile 14 -Seite 43, Zeile 10 Seite 47, Zeile 1 - Zeile 3 Seite 48 -Seite 50; Beispiele 1-12 ---	1,2, 5-13,15, 16
A	WO 99 65460 A (BAKER NORTON PHARMA) 23. Dezember 1999 (1999-12-23)	1-16
Y	Seite 3, Zeile 1 - Zeile 8 Seite 7, Zeile 15 - Zeile 22 Seite 12; Tabelle 1 --- -/-	1,4,6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* &amp; \* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. April 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/05/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

VON EGELKRAUT, S

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01180

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WILLIAMS IIIA R O ET AL: "INFLUENCE OF FORMULATION TECHNIQUE FOR HYDROXYPROPYL-BETA- CYCLODEXTRIN ON THE STABILITY OF ASPIRIN IN HFA 134A" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 47, Nr. 2, März 1999 (1999-03), Seiten 145-152, XP000803170 ISSN: 0939-6411 Seite 146, Spalte 1, Absatz 3 -----	1,4,6
A	WO 00 47203 A (WILLIAMS ROBERT O III ;MCCOY RANDALL (US); MQS INC (US); LIBBEY MI) 17. August 2000 (2000-08-17) Seite 7, Zeile 7 - Zeile 14 Seite 12; Beispiel 1 Seite 14, Zeile 4 - Zeile 8 -----	1-16

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-9,15,16 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen.

Der geltende Patentanspruch 15 bezieht sich auf ein Verfahren charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich das Erzielen einer stabilen, nicht-sedimentierenden Suspension unter Verwendung eines Wirkstoffes, von (modifiziertem) Cyclodextrin, einem hydrophilen Additiv und einem Treibmittel.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verfahren, die dies erzielen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte welche in Ansprüchen 4-6, 10-14 offenbart sind, sowie das Konzept der Suspensionsstabilisierung.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0134213 A	17-05-2001	WO 0134213 A1	17-05-2001
		AU 1911400 A	06-06-2001
WO 9965460 A	23-12-1999	US 2002018753 A1	14-02-2002
		AU 4825999 A	05-01-2000
		BR 9912170 A	23-10-2001
		CA 2335303 A1	23-12-1999
		CN 1310611 T	29-08-2001
		EP 1085856 A2	28-03-2001
		HU 0102468 A2	28-03-2002
		JP 2002518100 T	25-06-2002
		NO 20006466 A	16-02-2001
		PL 345399 A1	17-12-2001
		SK 19442000 A3	11-09-2001
		WO 9965460 A2	23-12-1999
WO 0047203 A	17-08-2000	AU 2879100 A	29-08-2000
		WO 0047203 A1	17-08-2000
		US 2002055496 A1	09-05-2002